Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle a. S.
Referent: Prof. Dr. M. Kochmann
Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. Abderhalden

STANFORD UNIV MA 27 193

Zur Pharmakologie der Expektorantien

Wirkung auf die Flimmerbewegung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

Hermann Jahn

aus Erfurt

★

Halle a. S. 1930

Meinen lieben Eltern!

Über die Wirkungsweise der Expektorantien oder auswurfbefördernden Mittel ist nur wenig bekannt. Dies ist um so erstaunlicher als sie in der ärztlichen Praxis zu den häufig angewendeten Arzneistoffen gehören. Zweifellos hat die Flimmerbewegung der Bronchialschleimhaut bei der Entfernung des Schleimes, der von ihr sezerniert wird, einen großen Anteil an der Expektoration, gleichgültig ob er in normaler Menge und Beschaffenheit oder pathologisch verändert abgeschieden wird.

Ob es Arzneimittel gibt, welche imstande sind diese Flimmerbewegung zu fördern, ist nicht allzu häufig Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen. Was darüber bekannt ist, knüpft sich im wesentlichen an die Namen Virchow[1]) und Engelmann[2]). Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß es in der Tat Substanzen gibt, die unter Umständen die Zilienbewegung zu beschleunigen vermögen. Es ist aber noch nicht erforscht, ob die klinisch gebrauchten Expektorantien hierher gehören. Die im folgenden veröffentlichten Versuche sollen diese Lücke

1) Virchow, Über die Erregbarkeit der Flimmerzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1884, Bd. 6, S. 133.

2) Engelmann, Über die Flimmerbewegung. Leipzig 1868. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1880, Bd. 23, S. 505.

unserer Kenntnisse ausfüllen, indem die Einwirkung verschiedener Substanzen auf die Flimmerbewegung der Rachenschleimhaut des Frosches, Rana esculenta, geprüft wurde, die für die Untersuchung des Flimmerepithels ein sehr geeignetes Präparat darstellt. Zu diesem Zweck wurde mit einer Schere, von der ein Blatt in das Maul des Tieres eingeführt wurde, der Kopf ohne Unterkiefer möglichst weit nach hinten abgetrennt und das abgetrennte Stück in einer Petri-Schale auf mit Ringerlösung getränktem Filtrierpapier mit der Schleimhaut des harten Gaumens nach oben verwahrt. Um Austrocknung zu vermeiden, wurde die Schale durch den Deckel geschlossen und so eine feuchte Kammer hergestellt. Das Präparat wurde auf einer Temperatur von 16—17° C gehalten; es war unter diesen Bedingungen 24 Stunden brauchbar. Um die Zilienbewegung zu messen, wurde ein kleines Korkstückchen von etwa 2 mg Gewicht, in Gestalt eines kleinen Würfels, auf die Rachenschleimhaut nahe der Kopfspitze des Tieres gelegt; alsbald bewegt sich das Korkstückchen kaudalwärts. Es ist notwendig, das Korkstückchen mit Ringerlösung zu befeuchten, da es sonst festklebt. Die Zeit, die das Korkstückchen braucht, um 1 cm Weges zurückzulegen, wird mit der Stoppuhr festgestellt. Im einzelnen wurde so experimentiert, daß ein kleiner Metallbügel aus Silberdraht, dessen Arme genau 1 cm voneinander entfernt sind, auf den Kopf gelegt wurde, ohne eigentlich die Schleimhaut zu berühren. Dann wird das Korkstückchen etwas vor den vorderen Bügelarm gebracht; im Augenblick, wo es durch diesen Bügelarm befördert wird, schaltet man die Stoppuhr ein, um sie wieder abzustoppen, wenn das Korkstückchen gerade hinter dem hinteren Bügelarm verschwand. Die Zeiten geben so ein Maß für die Zilienbewegung an, da die Zeiten umgekehrt proportional der Bewegung sind, d. h. je kürzer die Zeit, desto schneller die Bewegung und umgekehrt.

Die zu prüfenden Stoffe wurden in den ersten Versuchen dadurch auf die Rachenschleimhaut gebracht, daß ein Wattebausch mit der Lösung getränkt und nunmehr durch Ausdrücken die Lösung aufgeträufelt wurde. Diese Methode erwies sich zwar als brauchbar, wurde aber bald durch eine andere ersetzt, welche die Einwirkung der zu prüfenden Lösungen besser gewährleistete und das Präparat sicher vor Austrocknung schützte. In kleinen runden Gläschen wurde der Froschkopf in Ringerlösung bzw. in die zu untersuchende Lösung vollständig eingetaucht. Zur Messung, die in der gleichen Weise vorgenommen wurde wie vorher, wurde der Kopf aus der Lösung herausgenommen und durch Filtrierpapier, das vorsichtig an der Seite angesetzt wurde, von überschüssiger Flüssigkeit befreit. Nun wurde das Korkstückchen

mehrmals aufgesetzt und die Zeiten festgestellt. Sehr häufig wurden verschiedene Lösungen hintereinander auf dasselbe Präparat aufgebracht bzw. der Kopf in sie hineingelegt. Die Einwirkung der zu prüfenden Substanzen dauerte je nach dem Versuchszweck verschieden lange Zeit, von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden.

A. Einwirkung der Kationen Natrium, Kalium, Ammonium, Calcium und Magnesium als Chloride auf das Flimmerepithel.

Um die Wirkung der Ionen, die zum Teil schon in der Ringerlösung vorhanden waren, festzustellen, wurde beispielsweise die Ringerlösung gegen die isotonische Natrium-, Kaliumchloridlösung usw. ausgetauscht. Wenn jedoch die Konzentration des NaCl, KCl usw. niedriger gewählt werden sollte, so ließ sich der Austausch gegen die Ringerlösung nicht ohne weiteres ausführen, da gleichzeitig auch das Verhältnis des Natriums zum Calcium und Kalium oder die Isotonie gestört worden wäre.

Aus diesem Grunde wurde in vielen Versuchen nicht die bikarbonatfreie Ringerlösung als Ausgangslösung gewählt, sondern das Präparat wurde in eine isotonische Traubenzuckerlösung eingebracht, die an und für sich im Verhältnis zur Ringerlösung eine gewisse Verlangsamung um etwa 16% verursachte. Auf die Wiedergabe der einzelnen Versuche muß bei der großen Anzahl dieser verzichtet werden. In den Tabellen ist das arithmetische Mittel mehrerer, gewöhnlich 5—6 Versuche, wiedergegeben.

Tabelle 1.
Rana esculenta.

Zeit	Bewegung des Korkstückchens: Ringerlösung bikarbonatfrei in Sekunden	Bewegung des Korkstückchens: Traubenzucker isotonisch in Sekunden	Temperatur in ° C	Bemerkungen
9^h 15′	—	—	17	Dekapitation.
9^h 30′	42	50		—
	44	52		
	43	51		
	46	54		
10^h 00′	43	51		—
	42	48		
	40	52		
11^h 00′	44	50		—
	44	52		
12^h 00′	42	50		—
Durchschnitt:	43	51	= — 16% Verlangsamung in Traubenzucker.	

Mit Hilfe der Traubenzuckerlösung wurde nunmehr die isotonische Natriumchloridlösung verdünnt. Es wurden immer 5—6 gleiche Versuche angestellt, aus diesen wurde dann das Mittel berechnet und tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle 2.
NaCl.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Ringerlösung	—	—	± 0
NaCl	0,65	—	+ 2,5
Traubenzucker	3,32	—	± 0
NaCl	0,65	—	+ 3,1
	0,59	9 : 1 isotonische Traubenzuckerlösung	+ 1,2
	0,325	5 : 5	— 1,3
	0,065	1 : 9	— 2,8

Isotonische Natriumchloridlösung, sowohl gegen bikarbonatfreie Ringerlösung[1]) wie gegen Traubenzucker ausgetauscht, ergibt kaum eine wesentliche Veränderung der Funktion des Flimmerepithels, die leichte Tätigkeitssteigerung dürfte doch wohl noch in die Fehlergrenzen fallen.

Tabelle 3.
KCl.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Ringerlösung	—	—	± 0
KCl	0,83	—	+ 159
Traubenzucker	3,32	—	± 0
KCl	0,83	—	+ 150
	0,74	9 : 1	+ 120
	0,415	5 : 5	+ 25
	0,083	1 : 9	— 33

1) Bestandteile der benutzten Ringerlösung:
NaCl . . . . 6,0 g
KCl . . . . 0,075 »
$CaCl_2$ . . . . 0,1 »
Aqua dest. ad 1000,0
(Natriumbikarbonatfreie Ringerlösung).

Kaliumchlorid macht im Gegensatz zu NaCl in isotonischer Lösung eine sehr starke Beschleunigung um 159%. Die Beschleunigung nimmt ab bei Verringerung des Kaliumgehaltes und beträgt bei einem Prozentgehalt, der der halben isotonischen Lösung entspricht, nur noch 25%.

Tabelle 4.

$CaCl_2$.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Ringerlösung	—	—	± 0
$CaCl_2$	1,2387	—	+ 41
Traubenzucker	3,32	—	± 0
$CaCl_2$	1,2387	—	+ 41
	1,1149	9 : 1	+ 28
	0,6193	5 : 5	+ 15
	0,1238	1 : 9	+ 2

Calciumchlorid ruft in isotonischer Lösung eine Beschleunigung der Bewegung des Flimmerepithels hervor; in einer Konzentration von etwa 0,12%, also zehnmal geringer als die isotonische Lösung, wird die Flimmerbewegung nicht mehr beeinflußt. Mit fallender Konzentration nimmt die Beschleunigung ab.

Tabelle 5.

$MgCl_2$.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Ringerlösung	—	—	± 0
$MgCl_2 + 6\ H_2O$	1,69	—	— 26
	0,563	—	± 0,5
	0,338	—	+ 11
	0,169	—	+ 25
	0,0338	—	+ 49
	0,0169	—	+ 38,5
	0,00676	—	+ 27
	0,00338	—	+ 20,5
	0,00224	—	+ 16
	0,00169	—	+ 9
	0,00112	—	+ 4
	0,00084	—	— 2

Fortsetzung von Tabelle 5.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Traubenzucker	3,32	—	± 0
$MgCl_2 + 6\ H_2O$	1,69	—	— 32
	0,563	—	— 29
	0,338	—	— 26
	0,169	—	— 14
	0,0338	—	± 1
	0,0169	—	+ 15
	0,00676	—	+ 28
	0,00338	—	+ 41
	0,00224	—	+ 43
	0,00169	—	+ 29
	0,00112	—	+ 17
	0,00084	—	+ 9
	0,00068	—	— 6

Magnesiumchlorid bedingt bei der Konzentration der isotonischen Lösung (1,69%) eine deutliche Verlangsamung, die bei sinkender Konzentration allmählich geringer wird; bei etwa 0,03% wird die Zilienbewegung scheinbar überhaupt nicht beeinflußt, bei noch niedrigeren Konzentrationen

Tabelle 6.

NH_4Cl.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Ringerlösung	—	—	± 0
NH_4Cl	0,6	—	+ 30
	0,3	1 : 1	+ 58
	0,15	1 : 3	+ 18
	0,075	1 : 7	+ 36,5
	0,0375	1 : 15	+ 39
	0,0187	1 : 31	+ 42
	0,0094	1 : 63	+ 28
	0,00233	1 : 255	+ 22
	0,00116	1 : 511	+ 26
Traubenzucker	3,32	—	± 0
NH_4Cl	0,6	—	+ 26
	0,3	1 : 1	+ 31
	0,15	1 : 3	+ 35
	0,075	1 : 7	+ 39
	0,0375	1 : 15	+ 41
	0,0187	1 : 31	+ 42,5
	0,00935	1 : 63	+ 29
	0,00233	1 : 255	+ 16
	0,00116	1 : 511	+ 11

Lösung I: 1 : 50 NH_4Cl . . . . . 95 Teile
Freie Ringerlösung . . . . . 5 » + 28
» II: 1 : 50 NH_4Cl . . . . . 95 »
Natriumphosphat I und II $p_H = 8{,}0$ 5 » + 21

geht die Verlangsamung in eine Beschleunigung über, die bei etwa 0,002% das Maximum erreicht.

Ammoniumchlorid bedingt ebenfalls eine Beschleunigung, die aber wesentlich geringer ist; das Optimum liegt bei einer Konzentration, die 30mal geringer ist als die der isotonischen Lösung. Aus den beiden letzten Versuchen dieser Reihe ergibt sich, daß eine durch Phosphat gepufferte Lösung ($p_H = 7{,}0$) ebenfalls eine Beschleunigung hervorruft, die aber infolge des Phosphatzusatzes um ein wesentliches geringer ist als ohne diesen.

B. Einwirkung von Anionen (Sulfat- und Phosphationen) auf das Flimmerepithel.

Die Versuche wurden in derselben Weise wie vorher angestellt. Es ergab sich, daß das Natriumsulfat in isotonischer Konzentration eine geringe Verlangsamung hervorbringt, die bei stärkerer Verdünnung auf Null zurückgeht, um bei noch weiteren Verdünnungen in eine Be-

Tabelle 7.

Na_2SO_4.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung
Ringerlösung	—	—	± 0
Na_2SO_4	1,16	—	— 12
	0,232	—	+ 4
	0,00116	—	+ 34
	0,00232	—	+ 40
	0,00077	—	+ 15
	0,00038	—	+ 1
Traubenzucker	3,32	—	± 0
Na_2SO_4	1,16	—	— 12
	0,58	—	— 6
	0,232	—	+ 3
	0,116	—	+ 9
	0,046	—	+ 25
	0,0232	—	+ 31
	0,0116	—	+ 35
	0,0038	—	+ 37
	0,00232	—	+ 39
	0,00116	—	+ 26
	0,00077	—	+ 16
	0,00058	—	+ 3
	0,00038	—	— 2

schleunigung umzuschlagen. Diese erreicht beim 500. Teil der isotonischen Konzentration ihr Maximum um 39%. Bei geringerer Konzentration, 2000mal schwächer als die isotonische Lösung, ist jeder Einfluß auf das Flimmerepithel aufgehoben.

Tabelle 8.

Phosphation.

Lösung	Konzentration in %	Verdünnt im Verhältnis	Veränderung in % gegenüber der Ausgangslösung	Bemerkungen
Ringerlösung	—	—	±0	Primäres und sekundäres Phosphat, $p_H = 7{,}0$.
Natriumphosphat	n/15 molar	—	—	
	2,6	—	−26	
	0,058	—	−1	
	0,0292	—	+7	
	0,0058	—	+17	
	0,00292	—	+27	
	0,00146	—	+20	
	0,00058	—	+3	
Traubenzucker	3,32	—	±0	—
Natriumphosphat	2,6	—	−27	
	1,46	—	−21	
	0,292	—	−17	
	0,116	—	−11	
	0,058	—	−2	
	0,0292	—	+7	
	0,0116	—	+11	
	0,0058	—	+19	
	0,00292	—	+29	
	0,0019	—	+25	
	0,00146	—	+21	
	0,00095	—	+12	
	0,00058	—	+5	

Um die Wirkung des Phosphations zu prüfen, war es notwendig, isotonische Lösungen des primären und sekundären Natriumphosphates so miteinander zu mischen, daß eine H-Ionenkonzentration mit einem p_H von 7,0 hergestellt wurde. Dabei zeigte sich dann ungefähr dasselbe wie beim Sulfation. In höheren Konzentrationen von 2,6% = n/15 Molar bis zu $^1/_{50}$ der Lösung tritt eine Verlangsamung der Flimmerbewegung ein, die bei weiterer Verdünnung in eine Beschleunigung umschlägt, deren Optimum bei etwa $^1/_{1000}$ der isotonischen Konzentration, also bei 0,003% liegt. Noch fünfmal stärkere Lösungen sind unwirksam.

C. Einfluß der H-Ionenkonzentration auf die Flimmerbewegung.

Tabelle 9.

Phosphatpuffer.

Eine isotonische Phosphatlösung 1:50 verdünnt wäre die unwirksame Konzentration (p_H 7,0 – ± 2%): es ist da aber die H-Ionenpufferung vielleicht nicht mehr ausreichend, deshalb 1 Teil Phosphat und 9 Teile Traubenzucker.

$p_H = 5{,}5$	Primäres Phosphat	0,4	Sekundäres Phosphat	9,6	14%	Verlangsamung gegen Traubenzucker
$p_H = 6{,}0$		1,2		8,8	15 »	
$p_H = 7{,}0$		6,0		4,0	17 »	
$p_H = 8{,}0$		9,4		0,6	18 »	

Ein Präparat hintereinander mit mehreren Lösungen behandelt:

$p_H = 5{,}5$	— 12 %
$p_H = 6{,}0$	— 13 »
$p_H = 7{,}0$	— 16,5 »
$p_H = 8{,}0$	— 17 »

Mit Hilfe von isotonischen Lösungen des primären und sekundären Natriumphosphates wurden Lösungen hergestellt, deren p_H = 5,5, 6,0, 7,0 und 8,0 betrugen. Bei allen diesen Lösungen wurde eine Verlangsamung von 12—17% festgestellt.

Es wäre nicht unmöglich, daß die sauren p_H-Lösungen gegenüber den neutralen eine kleine Beschleunigung aufweisen, die auf die H-Ionenkonzentration zu beziehen wäre.

Tabelle 10.

Ammoniumhydroxyd.

1 g% in Ringerlösung	Stillstand	Durch Bespülen mit Ringerlösung nach 45 Minuten reversibel
0,1 » » »	— 5%	—
0,01 » » »	+ 12 »	$p_H = 10{,}0$
0,001 » » »	+ 23 »	—
0,0001 » » »	+ 29 »	$p_H = 9{,}5$
0,00001 » » »	+ 24 »	
0,000001 » » »	+ 17 »	—
0,0000001 » » »	+ 8 »	(?) $p_H = 7{,}2$

Im Anschluß daran sei über die Versuche mit Liquor ammon. caustici berichtet. 1%ige Lösungen bedingen sofortigen, aber reversiblen Stillstand, zehnmal schwächere Lösungen machen noch eine

Verlangsamung, eine weitere zehnmalige Verdünnung der Lösung bedingt eine Beschleunigung der Tätigkeit des Flimmerepithels. Die H-Ionenkonzentration einer 1%igen Lösung ist $p_H = 10{,}0$. Das Maximum der Beschleunigung liegt bei 0,1 mg%. Die Förderung der Flimmerepitheltätigkeit ist bei einer Lösung von 1:10000 nur noch gering. Man geht wohl nicht fehl, wenn man die Verlangsamung durch die höheren Konzentrationen des Ammoniaks auf die alkalische Reaktion zurückführt, während die Beschleunigung als eine Funktion des NH_3 selbst angesprochen werden kann.

Von den bisher untersuchten Substanzen gehören eigentlich nur das Ammoniumchlorid und bis zu einem gewissen Grade auch das Ammoniumhydroxyd (Liq. ammonii anisatus) zu den Expektorantien. Im folgenden sind eine Reihe von wirklichen Expektorantien an dem Flimmerepithel der Rachenschleimhaut geprüft worden.

Tabelle 11.

Tartarus stibiatus.

Ausgangslösung: 1 g in 100 ccm $NaHCO_3$ freier Ringerlösung.

1 g% in Ringerlösung	— 5%	Verlangsamung gegen $NaHCO_3$-freie Ringerlösung
0,1 » » »	+ 4 »	
0,01 » » »	+ 12 »	Beschleunigung gegen $NaHCO_3$-freie Ringerlösung
0,001 » » »	+ 21 »	
0,0001 » » »	+ 29 »	
0,00001 » » »	+ 25 »	

1 g% Tartarus stibiatus-Lösung p_H 5,8. 5 ccm Natriumphosphat I und II p_H 7,0 + 5 ccm Tartarus stibiatus-Lösung. 0,1 g% p_H 6,8–7,0.

0,01 g% Tartaruslösung + 1:50 mit $NaHCO_3$-freier Ringerlösung verdünnte Phosphatlösung I und II p_H aa = 15% Beschleunigung.

1 Teil ($^1/_3$) Tartaruslösung 0,01 g% + 2 Teile ($^2/_3$) Phosphatlösung 1:50 verdünnt mit Ringerlösung (I und II, Phosphat 7,0 p_H) = + 10% Beschleunigung.

Phosphatwirkung bremst etwas, sonst würde eine etwas größere Beschleunigung eintreten.

Man erkennt, daß auch hier wiederum die hohen Konzentrationen von 1% eine Verlangsamung gegenüber der giftfreien Ringerlösung hervorrufen, daß die zehnfach höhere Verdünnung aber bereits eine Beschleunigung bedingt, die ihr Maximum bei etwa 1:10000 erreicht. Derartige Konzentrationen von 0,1 mg% oder 0,01 mg% wären im übrigen im Blut nicht unmöglich, wenn man z. B. von einer Lösung

0,03:200,0 des Brechweinsteins mehrmals täglich einen Eßlöffel darreicht; denn unter der Voraussetzung, daß die Gesamtmenge des Tartarus stibiatus schnell resorbiert wurde, würden 5 mg auf etwa 6 l Blut resorptive Wirkungen auf das Flimmerepithel ausüben können.

Es sei bemerkt, daß die 1%ige Tartarus stibiatus-Lösung eine aktuelle Azidität von $p_H = 5{,}8$ besitzt. Es mußte infolgedessen untersucht werden, ob der Brechweinstein in gepufferter Lösung ebenfalls eine Beschleunigung hervorzubringen imstande sei. In den Konzentrationen von 0,05% und 0,03% ist eine deutliche Beschleunigung festzustellen, die infolge der hemmenden Wirkung des Phosphates bei der letzteren Lösung etwas geringer ist. Damit ist bewiesen, daß der Brechweinstein als solcher und nicht etwa seine saure Reaktion die Ursache der Beschleunigung ist.

Tabelle 12.

Apomorphinum hydrochloricum.

1	g% in Ringerlösung	— 38 %	Verlangsamung
0,1	» » »	— 26 »	»
0,01	» » »	— 16 »	»
0,005	» » »	— 12 »	»
0,001	» » »	— 5 »	»
0,0001	» » »	+ 4 »	Beschleunigung
0,00001	» » »	+ 5 »	»
0,000001	» » »	+ 4 »	»

Längeres Verweilen als 40 Minuten und länger in 1—0,005%iger Lösung ruft absoluten Stillstand hervor, der nur in zwei Drittel der Fälle durch längeres Bespülen mit $NaHCO_3$-freier Ringerlösung unter etwaigem Zusatz von KCl zu lösen ist.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß höhere Konzentrationen des Apomorphins eine nicht unwesentliche Verlangsamung, ja sogar einen Stillstand der Flimmerbewegung bedingen können, der im übrigen durch giftfreie Ringerlösung nicht immer reversibel gestaltet werden kann. Zwischen 1 und 0,1 mg% liegt offenbar ein Umschlag, da von diesen Konzentrationen an eine ganz geringfügige Beschleunigung festgestellt werden konnte, die aber möglicherweise noch innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Wenn Apomorphin aus therapeutischen Gründen als Expektorans dargereicht werden sollte, so würde das Alkaloid jedenfalls in den Konzentrationen, die nach der Resorption im Blute möglich sind, keine Hemmungswirkung auf das Flimmerepithel entfalten können.

Tabelle 13.

Emetinum hydrochloricum.

1	g% in Ringerlösung	+ 12 %
0.1	» » »	+ 25 »
0,01	» » »	+ 37 »
0,001	» » »	+ 53 »
0,0005	» » »	+ 59 »
0,0001	» » »	+ 46 »
0,00001	» » »	+ 12 »
0,000001	» » »	± 1 »

Selbst in einer Konzentration von 1% ist eine Beschleunigung festzustellen, die ihr Optimum bei 1—0,5 mg% besitzt. Erst ganz unwahrscheinlich geringe Gaben, nämlich 1:1 Million sind wirkungslos. Es wäre bei der therapeutischen Verwendung der Radix ipecac. 0,5:200,0 eßlöffelweise, mit einem ungefähren Gehalt von 2% Emetin in der Droge durchaus möglich, daß das Flimmerepithel auch des Lebenden günstig beeinflußt würde, sofern es überhaupt erlaubt ist, vom Froschpräparat auf den Menschen zu schließen.

Tabelle 14.

Radix senegae.

	Saponine. Infus. radic. senegae 1:100 dest. H_2O Ringerlösung	
1:100	—	+ 3%
1:1000	verdünnt mit Ringerlösung	+ 12 »
1:10000	—	+ 0 »
	Dekoct. radic. senegae 1:100	
1:100	—	+ 3%
1:1000	—	+ 11 »
1:10000	—	+ 6

Radix senegae sowohl als Infus wie auch als Dekokt in einer Verdünnung von 1:100 bis 1:10000 bedingt eine geringe Beschleunigung, die das Maximum bei 1:1000 hat. Solche Konzentrationen würden, wenn die saponinhaltige Substanz überhaupt resorbiert würde, vom Blute aus als auswurfbefördernde Mittel durchaus wirksam sein können.

Versuche mit reinem Saponin in Ringerlösung ergaben:

1—0,1 %ige Lösungen	irreversibler Stillstand
0,01 » »	anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung
0,001 » »	Beschleunigung um 50%
0,0001 » »	» » 25 »
0,00001 » »	» » etwa 20%
0,000001 » »	keine Veränderung

Tabelle 15.
Jodnatrium.

1	g% in Ringerlösung	− 8%
0,1	» » »	+ 2 »
0,01	» » »	+ 9 »
0,001	» » »	+ 17 »
0,0001	» » »	+ 24 »
0,00001	» » »	+ 31 »
0,000001	» » »	+ 23 »
0,0000001	» » »	± 0 »

Die Jodalkalien gelten als sehr wirksame Expektorantien. Es ist infolgedessen zweifellos sehr interessant, festzustellen, ob sie imstande wären, in Konzentrationen, wie sie im Blut vorkommen könnten (perorale Darreichung von einem Eßlöffel einer Lösung 5:200,0), die Flimmerbewegung zu fördern. Aus der Tabelle ergibt sich, daß Jodnatrium in hohen Konzentrationen in 1%iger Lösung eine Verlangsamung, bei 0,1%iger eine Beschleunigung hervorruft, die ihr Optimum bei 1:100000 besitzt. Wenn man einem Patienten 0,25—0,5 g Jodkali per os darreicht, so würden tatsächlich auch hier wiederum Konzentrationen erreicht sein können, 1—10 mg%, die die Flimmerepitheltätigkeit zu fördern imstande wären.

Tabelle 16.
Ätherische Öle.

Oleum terebinthinae. Spezifisches Gewicht 0,860—0,877. 1 ccm : 100 ccm Ringerlösung geschüttelt, filtriert = Ausgangslösung.

	Ausgangslösung	+ 4,5%	2 Stunden langes Einwirken macht schwer reversible Lähmungszustände der Flimmerbewegung	
0,1 . . .	der »	+ 14 »		
0,01. . .	» »	+ 22 »		
0,001 . .	» »	+ 34 »		
0,0001. .	» »	+ 68 »		
0,00001 .	» »	+ 96 »		
0,000001.	» »	+ 72 »		
0,0000001	» »	+ 27 »		

Oleum anisi. Spezifisches Gewicht 0,979—0,988. 1 ccm : 100 ccm Ringerlösung geschüttelt, filtriert = Ausgangslösung.

	Ausgangslösung	+ 3,5%	—
0,1 . . .	der »	+ 23 »	
0,01. . .	» »	+ 67 »	
0,001 . .	» »	+ 108 »	
0,0001. .	» »	+ 61 »	
0,00001 .	» »	+ 14 »	
0,000001.	» »	+ 5 »	

Von ätherischen Ölen, die gelegentlich als Expektorantien oder bei Bronchialerkrankungen gebraucht werden, wurden untersucht: Oleum terebinthinae und Oleum anisi. Es wurden konzentrierte wässerige Lösungen in Ringerlösung, die deutlich den Geruch des Öles hatten, angewendet, und es zeigte sich, daß sie bei der Prüfung am Flimmerepithel imstande sind, eine nicht unerhebliche Beschleunigung hervorzurufen, die bei beiden ätherischen Ölen optimal ungefähr 100% betragen kann. Eine Verlangsamung wurde auch mit der gesättigten wässerigen Lösung nicht erreicht. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß die ätherischen Öle fähig sind, die Flimmertätigkeit günstig zu beeinflussen.

Tabelle 17.

Pilocarpinum hydrochloricum.

1	g% in Ringerlösung	— 77 % Verlangsamung	$p_H = 6{,}0$
0,1	» » »	— 46 » »	—
0,01	» » »	— 36 » »	—
0,001	» » »	— 14 » »	—
0,0001	» » »	+ 2 » Beschleunigung	—
0,00001	» » »	+ 10,5 » »	—
0,000001	» » »	+ 9 » »	—
0,0000001	» » »	+ 3 » »	—

Sein Einfluß auf das Flimmerepithel wurde schon öfters untersucht und immer eine Verlangsamung gefunden[1]). Daß die Wirkung auch eine Frage der Dosierung ist, ergibt sich aus der vorstehenden Tabelle. Eine 1%ige Lösung verlangsamt außerordentlich stark. Bei 0,1 mg% liegt aber ein Umschlag nach der Seite der Förderung, die allerdings niemals sehr erheblich ist und optimal nur 10% bei einer Lösung 1 : 100000 beträgt.

Es ist wohl von Wichtigkeit, auch noch die Einwirkung von Morphin und Codein in den Kreis der Untersuchung zu ziehen, die ja nicht zu den Expektorantien gehören, wohl aber als hustenstillende Mittel die ausgedehnteste Verbreitung finden.

Aus den Tabellen ergibt sich die interessante Tatsache, daß Morphin in allen untersuchten und selbst kleinsten Konzentrationen immer eine Verlangsamung der Flimmerbewegung bedingt, wenn auch nur geringfügigen Grades, während Codein stets eine Beschleunigung herbeiführt.

1) Bergel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1899, Bd. 78, S. 441. — Cosset, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1926, S. 342—344. — MacDonald, Leisure und Lennemann, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1927, Bd. 24, S. 968 (zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 43, S. 375).

Tabelle 18.

Morphin. Codein.

	Morphin. mur. in Ringerlösung	
1 g% in Ringerlösung	— 52 % Verlangsamung	—
0,1 » » »	— 48 » »	—
0,01 » » »	— 37 » »	—
0,001 » » »	— 26 » »	—
0,0001 » » »	— 21 » »	—
0,00001 » » »	— 7,5 » »	—
0,000001 » » »	— 5,0 » »	—
0,0000001 » » »	— 3,5 » »	—
	Codein phosphor.	
1 g% in Ringerlösung	+ 2 % Beschleunigung	—
0,1 » » »	+ 3 » »	—
0,01 » » »	+ 6 » »	—
0,001 » » »	+ 10,5 » »	$p_H = 6{,}9$ mit Universalindikator gemessen
0,0001 » » »	+ 8,8 » »	—
0,00001 » » »	+ 4 » »	—

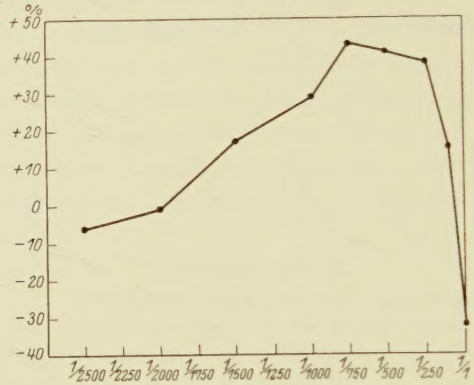
Das Optimum dürfte etwa bei 1 mg% liegen. Wenn sich diese Versuche auf den Menschen übertragen ließen, so würde man dem Codein zweifellos bei der Behandlung von Bronchial- und Larynxkatarrhen unbedingt den Vorrang gegenüber dem Morphin geben müssen.

Besprechung der Ergebnisse.

In allen Versuchen zeigt sich, daß das Flimmerepithel der Rachenschleimhaut des Frosches ein sehr leicht beeinflußbares Substrat ist, bei dem sich Förderungen und Hemmungen deutlich nachweisen und auch einem größeren Zuhörerkreis demonstrieren lassen. Auch hier ist, wenn auch nicht immer, die Wirkung der verschiedensten Substanzen von der Dosierung abhängig. Es ist fast niemals möglich zu sagen, daß eine Substanz nur lähmt oder nur fördert. Bei manchen anorganischen und organischen Stoffen, wie z. B. Magnesiumsulfat, Ammoniak, Ammoniumchlorid, Emetin, ätherische Öle usw. ergibt sich vielmehr, daß die allerkleinsten Konzentrationen selbstverständlich überhaupt nicht wirksam sind, dann mit steigender Konzentration bis zu einem Optimum eine Beschleunigung eintritt und bei weiterer Steigerung die Förderung der Flimmertätigkeit wieder abnimmt. Dann gibt es wieder eine höhere Konzentration, die scheinbar keine Wirkung ausübt, während noch größere Konzentrationen hemmen oder vollkommen lähmen, zunächst

reversibel, dann unter Umständen irreversibel. Es handelt sich also um mehrphasische Wirkungen.

Als Beispiel dieser Wirkungsweise sei folgende Kurve wiedergegeben.



der isotonischen Lösung von $MgCl_2$.

Kurve.

Es zeigt sich ferner, daß manche der sehr wirksamen Expektorantien in Konzentrationen das Flimmerepithel zu erregen imstande sind, die bei der therapeutischen Darreichung durchaus in den Bereich der Möglichkeit rücken, z. B. Jodnatrium, Ammoniak, Ammoniumchlorid, Emetin, ätherische Öle. Andere wiederum, wie z. B. Apomorphin, sind wahrscheinlicherweise bezüglich des Einflusses auf das Flimmerepithel in vivo unwirksam.

Ob es sich lohnen würde, die beim Versuch in vitro überaus starke Förderung der Flimmertätigkeit durch Kaliumionen therapeutisch auszuwerten, läßt sich natürlicherweise nur klinisch entscheiden.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Kochmann für die Anregung und liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Veröffentlicht im
Arch. f. exp. Pathol. Bd. 150, H. $^1/_2$, S. 23

Lebenslauf.

Als Sohn des stellvertretenden Direktors der Berufsschule I Karl Jahn in Erfurt, am 4. Juli 1904 in Erfurt geboren, besuchte ich dort drei Jahre die städtische Vorschule. Dann war ich neun Jahre auf dem staatlichen Gymnasium zu Erfurt, legte dort am 6. März 1923 die Reifeprüfung ab. Vom 1. April 1923 bis 30. September 1923 war ich in der Eisenbahnreparaturwerkstatt Erfurt als Maschinenbaubeflissener beschäftigt, da ich auf Wunsch meines Vaters die Technische Hochschule besuchen sollte. Michaelis 1923 fing ich auf meinen Wunsch dann an Medizin zu studieren, und zwar studierte ich von Herbst 1923 bis Ostern 1927 in Jena. Am 30. Juli 1926 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Jena. Von Ostern 1927 bis Ostern 1929 studierte ich in Halle. Dort bestand ich am 24. Juni 1929 die ärztliche Prüfung. Bis 31. Januar 1930 war ich dann am Pharmakologischen Institut Halle unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Kochmann als Medizinalpraktikant beschäftigt. Vom 1. Februar 1930 an bin ich zur Zeit an der Medizinischen Univ.-Poliklinik bei Herrn Prof. Dr. Grund als Praktikant tätig.

Meine Lehrer waren: Maurer, Biedermann, Gräper, Gutbier, Renner, Plate, Wien, Berblinger, Henkel, Gulecke, Veil, Stepp, Zimmermann, Brünings, Löhlein; Benecke, Denker, Nürnberger, Voelker, Brugsch, Goebel, Clausen, Schmidt, Hauptmann, Kochmann, Pietrusky, Schulz, Gerlach, Stieve, Grund, Volkmann, Eckert-Möbius, Grouven, Abderhalden.